2013 年 4 月作成

― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。―

新医薬品の「使用上の注意」の解説

劇薬／処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

2型糖尿病治療剤 薬価基準収載

バイエッタ® 皮下注 5μg ペン300

バイエッタ® 皮下注 10μg ペン300

エキセナチド注射剤

Byetta

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。］
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］
4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。］（「薬物動態」の項参照）

製造販売元
アストラゼネカ株式会社

販売提携
ブリストル・マイヤーズ株式会社

はじめに

バイエッタ注（一般名：エキセナチド、以下本剤）はトカゲの一種（Heloderma suspectum）の唾液から単離された 39 個のアミノ酸から構成されるペプチド Exendin-4 と同じアミノ酸配列を有し、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1：glucagon like peptide-1）の主成分である GLP-1 (7-36) amide の対応部分のアミノ酸配列において 53%の相同性を示す製剤です。本剤は、化学合成（ペプチド固相合成法）により製造された GLP-1 受容体アゴニスト（作動薬）に分類される 2 型糖尿病治療薬です。

本剤は、膵 β 細胞からのグルコース依存性のインスリン分泌促進作用、高血糖時における過度のグルカゴン分泌抑制作用、胃内容物排出遅延作用など多様な作用機序により 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善します。また、本剤は、固定用量投与するため、細かな用量調節が不要であるという簡便性も有する薬剤です。

本剤は、イーライリリー社及びアミリン社が 2002 年に共同開発を開始し、2005 年 4 月に米国において世界で初めて承認を受けた後、2006 年 11 月には EU でも承認され、2012 年 3 月現在、世界約 90 の国及び地域で承認されています。

日本では、スルホニルウレア剤を含む経口血糖降下薬による血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたことから、2010 年 10 月に 2 型糖尿病｛ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。｝の効能・効果で日本イーライリリー株式会社が製造販売承認を取得し、2013 年 4 月にアストラゼネカ株式会社に承継致しました。

本冊子では、バイエッタ皮下注のご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目　次

【効能・効果】 **1**
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1
【用法・用量】 **1**
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 3
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） **5**
【使用上の注意】 **7**
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 7
2. 重要な基本的注意 11
3. 相互作用 19
4. 副作用 27
5. 高齢者への投与 49
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 49
7. 小児等への投与 51
8. 過量投与 51
9. 適用上の注意 53
10. その他の注意 55

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。［本剤の単独療法に関する有効性及び安全性は確立していない。］（「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5 μg を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10 μg、1 日 2 回投与に増量できる。

＜解説＞

日本人2型糖尿病患者における特徴を考慮し、作用機序が明確で血糖降下作用が強力なスルホニルウレア剤が広く使われている医療状況を反映して、スルホニルウレア剤を含む経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験を実施しました。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、国内臨床試験に組み入れられた患者の背景を考慮して本剤の効能・効果を設定しました。

＜解説＞

本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、外国における用法・用量を参考に、以下の国内臨床試験の結果に基づき設定しました。

用法に関しては、外国における承認用法と同様の用法で実施した国内臨床試験において、「1日2回朝食前及び夕食前60分間での皮下投与」及び「10 μgは1回5 μgから開始し投与4週後に1回10 μgに増量」する用法で有効性が確認されました。

用量に関しては、本剤5 μg及び10 μg（5 μgから開始し、1ヵ月後に10 μgに増量）の有効性が確認され、10 μgはHbA_{1c}値、空腹時血糖値及び食後血糖値のいずれにおいても5 μgよりも有効でした。安全性の観点においても5 μg及び10 μgの忍容性及び安全性が確認されています。一方、10 μgでは 5μgに比べて低血糖及び悪心等の消化器系の有害事象の増加傾向を示しましたが、これらの多くは軽度であり、悪心は投与継続と共にその発現割合が減少したことから、10 μgまでは安全に投与可能であると考えられました。

【用法・用量】

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は原則として朝夕食前 60 分以内に行い、食後の投与は行わないこと。

2. 本剤の投与は 1 回 5 μg、1 日 2 回より開始すること。1 回 5 μgから 10 μgに増量した後に、低血糖や胃腸障害が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から 1 ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1 回 10 μg、1 日 2 回への増量の可否を慎重に判断すること。

＜解説＞

外国人 2 型糖尿病患者 18 例を対象に本剤 10 μg を単回皮下投与し、食後血漿中グルコース濃度への本剤の投与時期の影響について検討した結果、本剤を食後投与した場合には食後血糖値の上昇が認められましたが、食事 60 分前、15 分前及び食直前に投与した場合にはいずれも食後血糖値の上昇が認められなかった[1)] ことから設定しました。（図 1）

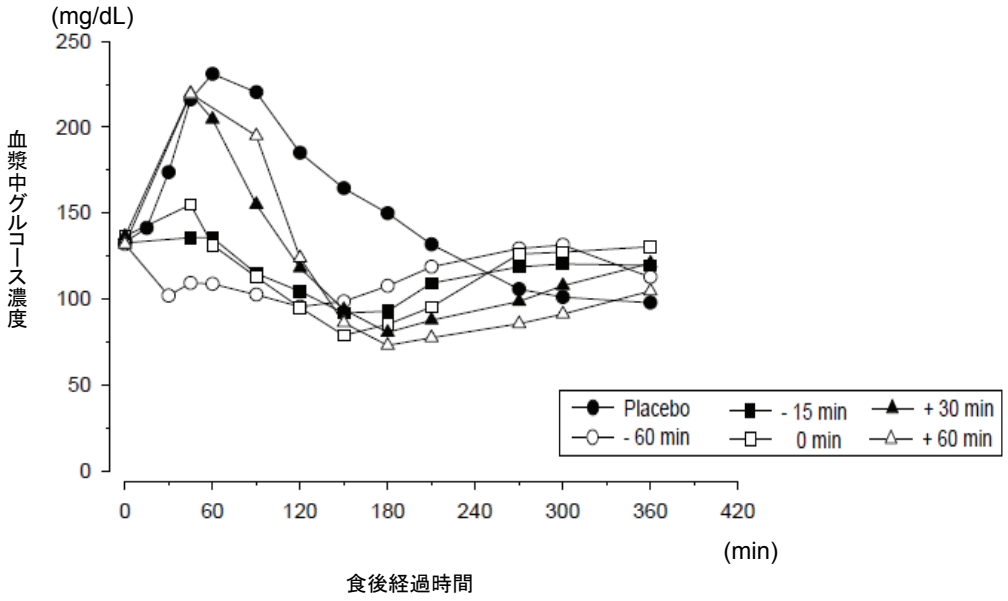

図1：食事に対してエキセナチドの投与時期を変化させたときの2型糖尿病患者における
食後血漿中グルコース濃度推移

参考文献

1）Linnebjerg, H. et al., Diabet Med, 23, 3, 240-245, 2006

＜解説＞

国内で実施した臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）結果から、本剤 5 μg 及び 10 μg の有効性が確認され、10 μg は血糖コントロールの評価指標である HbA_{1c} 値、空腹時血糖値及び食後血糖値のいずれにおいても 5 μg より高い効果が認められました。また、5 μg 及び 10 μg（5 μg から開始し 1 ヵ月後に 10 μg に増量）まで忍容性及び安全性が確認されましたが、本剤投与開始後の 4 週間及び 5 μg から 10 μg へ増量した後に低血糖及び悪心等の消化器系の有害事象が増加する傾向が認められたことから、1 ヵ月より短い期間で 10 μg へ増量することがないよう、忍容性を観察しながら増量することが大切であると考え設定しました。[2) 3) 4)]

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖、及び 4. 副作用 (2) その他の副作用 悪心ならびに嘔吐」の項の解説も参照してください。

参考文献

2）Kadowaki, T. et al., Endocrine J, 56, 3, 415-424, 2009

3）Kadowaki, T. et.al., J Diabetes investig, 2, 3, 210-217, 2011

4）Inagaki, N. et al., J Diabetes investig, 2, 6, 448-456, 2011

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。］

3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。］（「薬物動態」の項参照）

＜解説＞

本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が十分考えられますので、このような患者には本剤の投与を避けてください。

＜解説＞

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けてください。

＜解説＞

重症感染症、手術等の緊急の場合には、本剤ではなく、インスリン製剤を使用してください。

＜解説＞

外国臨床試験において、腎機能障害のある患者で本剤のクリアランスの低下が報告されています。
特に透析患者を含む重度の腎機能障害のある患者では、悪心、嘔吐、下痢等の消化器系の副作用の発現により脱水状態に至り、腎機能障害が悪化するおそれがあります。このような患者には本剤の投与を避けてください。

【薬物動態】

健康成人（CL_{CR}>80 mL/min）8 例、軽度腎機能障害患者（CL_{CR}=50～80 mL/min）8 例、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}=30～50 mL/min）6 例及び血液透析を受けている末期腎不全患者（CL_{CR}≦30 mL/min）8 例に本剤 5 又は 10 μg を単回皮下投与した試験において、本剤の $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.45、2.12、3.16 及び 5.95 時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長しました [5)]。また、本試験と 2 型糖尿病患者（CL_{CR}>50 mL/min）を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約 13%、36%及び 84%低下しました [5)]。

参考文献

5）Linnebjerg, H. et al., Br J Clin Pharmacol, 64, 3, 317-327, 2007

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。］

(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］（「薬物動態」の項参照）

(3) 肝機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］

(4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照）

(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある］（「副作用」の項参照）

(6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

＜解説＞

糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていませんが、本剤による悪心、嘔吐、下痢等消化器系副作用の発現が報告されていますので、糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与してください。

＜解説＞

中等度又は軽度の腎機能障害のある患者での十分な検討は行われていません。慎重に投与してください。

「【禁忌】4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者」の項の解説も参照してください。

＜解説＞

肝機能障害のある患者での十分な検討は行われていません。慎重に投与してください。

＜解説＞

国内臨床試験及び海外において、膵炎の報告があります。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性がありますので、慎重に投与してください。

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 急性膵炎」の項の解説も参照してください。

＜解説＞

ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されています。

＜解説＞

一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いことから設定しました。

「5. 高齢者への投与」の項の解説も参照してください。

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(7) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］

1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

3) 激しい筋肉運動

4) 過度のアルコール摂取者

＜解説＞

脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られています[6]。

また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやエピネフリンによるグリコーゲン分解作用を促進します。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下などが生じ、低血糖が起こりうると考えられています[7]。

参考文献

6）斎藤史郎 他: 日本臨床, 増刊 糖尿病 下巻, 653, 1991

7）ジョスリン糖尿病学, 955-956, 1995

＜解説＞

飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなります[8)9)]。

参考文献

8）片桐秀樹: 診断と治療, 84, 9, 1683-1686, 1996

9）糖尿病療養指導士のための糖尿病の生活指導ガイドライン, 139-143, 2000

＜解説＞

運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加します[10)11)]。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加します[11)]。

参考文献

10）ジョスリン糖尿病学, 451-458, 1995

11）山之内国男: 日本臨床, 55, 増刊, 89-93, 1997

＜解説＞

アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪されるおそれがあります[12)]。

参考文献

12）糖尿病療養指導の手引き 改訂第 2 版, 208-211, 2001

2. 重要な基本的注意

(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

(2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、スルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）

(3) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤から本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

＜解説＞

糖尿病用薬に一般的に記載されている注意事項です。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準を参照してください。

＜解説＞

食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本です。

＜解説＞

本剤はインスリン製剤の代替薬ではありません。

インスリン依存状態の患者（1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等）へは、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないでください。

患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断してください。

インスリン依存状態の特徴とは、インスリンが絶対的に欠乏し生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいいます。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.5 ng/mL 以下、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20 μg/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられています[13)]。ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出る場合があることもあり鑑別が難しいことがあります。患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断してください。

海外の市販後において、インスリン治療から本剤に切り替えることによって糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されています。（表 1）

表 1：糖尿病性ケトアシドーシスに関する症例報告（外国症例）

性 年齢	使用理由 （合併症）	投与量	経過等	
女性 80 歳代	2 型糖尿病 （食物渇望）	5μg×2/日	投与開始	インスリン（詳細不明）及び二相性インスリンアスパルト（溶解インスリン アスパルト：プロタミン結晶性インスリン アスパルト=3：7）からバイエッタ皮下注 5 μg×2/日の投与に切り替えた。同日、糖尿病性ケトアシドーシスにより入院。 症状：嘔吐、倦怠感。 臨床検査値：血清ケトン体：6.4 mmol/L、Na：132、K：5.7、Cl：86、重炭酸塩：9、尿素：16.8、クレアチニン：231、血清乳酸塩：5.1 mmol/L、pH：7.10。 食塩水（約 5L）静注、インスリン（6 単位/時）静注、カリウム補給にて、患者は同日回復。バイエッタ皮下注投与は中止され、再びインスリン（詳細不明）による治療に落ち着いた。なお、報告医によると、上記の経過より患者は緩徐進行 1 型糖尿病もしくは成人潜在性自己免疫性糖尿病を有している可能性があると考えられた。
併用薬：メトホルミン塩酸塩、ベンドロフルメチアジド、ロサルタンカリウム、リセドロン酸ナトリウム、アムロジピンベシル酸塩				

参考文献

13）日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド, 11, 2012

2. 重要な基本的注意

(4) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

＜解説＞

本剤投与時には、HbA_{1c}値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、本剤の薬効発現の有無を確認してください。3～4 ヵ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討してください。

スルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）で十分な効果が得られない日本人 2 型糖尿病患者 179 例を対象に、本剤 5、10 μg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間皮下投与しました。

その結果、HbA_{1c}値は、投与開始後 12～16 週まで低下し、その後はほぼ一定でした。

継続試験として、52 週時まで投与を継続し、長期間安定した血糖コントロールが得られました。（図 2）

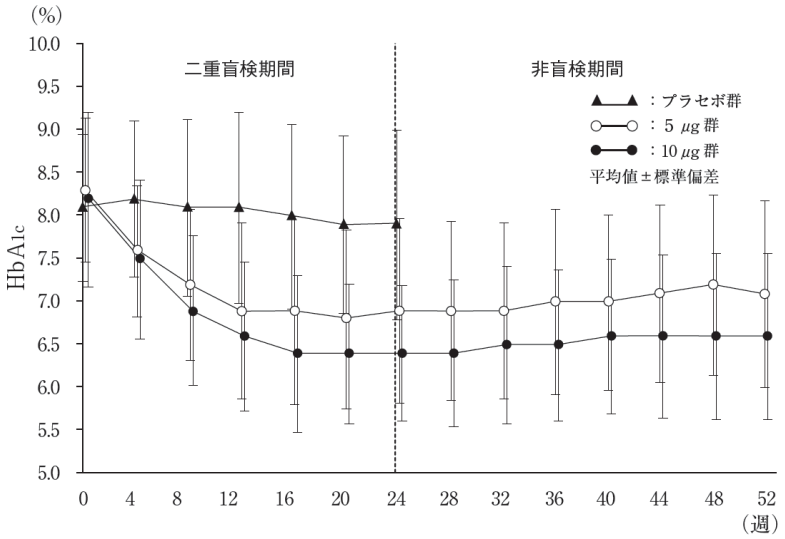

図2：第Ⅲ相比較試験におけるHbA_{1c}値（%）の推移（JDS値）

＜解説＞

経口糖尿病用薬と同様の注意事項です。患者の状態により、本剤での治療が不要な状態まで改善したり、逆に血糖コントロールが乱れる場合が予想されます。

したがって、患者の病態をよく観察し、本剤の投与継続の可否も含めて、治療方針を検討する必要があります。

2. 重要な基本的注意

(6) スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照）

(7) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照）

(8) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。（「重大な副作用」の項参照）

(9) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤との併用については、検討が行われていない。

＜解説＞

本剤とスルホニルウレア剤（SU 剤）との併用により、低血糖のリスクが増加するおそれがあります。十分にご注意ください。SU 剤による低血糖のリスクを軽減するため、SU 剤と併用する場合には、SU 剤の減量をご検討ください。

これまでに他のインクレチン治療薬剤［ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬］で、SU 剤との併用による重篤な低血糖症が報告されており、その対策としてインクレチン使用の際の Recommendation が下記参考文献内で報告されています[14)]。

「3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 糖尿病用薬、及び 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖」の項の解説も参照してください。

参考文献

14）インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会
http://www.jds.or.jp/uploads/photos/797.pdf

＜解説＞

急性膵炎が発現した場合には、投与を中止し、本剤を再投与しないでください。

非常にまれですが、海外で壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されています。患者には、急性膵炎に特徴的な症状（上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等）を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導してください。

急性膵炎の発現症例、診断基準・重症度判定基準、急性膵炎治療などについては、後述の解説を参照してください（「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 急性膵炎」の項）。

＜解説＞

本剤投与で多くみられる副作用として、悪心、嘔吐等があります。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応してください。

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 急性膵炎」の項の解説も参照してください。

＜解説＞

インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤またはジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤と本剤の併用については、検討が行われておりません。

2. 重要な基本的注意

(10) 本剤は、スルホニルウレア剤との併用により、低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。また、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）

＜解説＞

低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがありますので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意してください。また、患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行ってください。

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖」の項の解説も参照してください。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 インスリン製剤　　等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤　　等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血糖降下作用が増強される。

＜解説＞

これら糖尿病用薬との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性がありますので、十分にご注意ください。

＜解説＞

これら血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性がありますので、十分にご注意ください。

β-遮断剤

低血糖時にはアドレナリンの β_2 受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復しますが、非選択性の β 遮断剤はこの回復を阻害するといわれています[15]。さらに β 遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状（振戦、動悸等）を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性があります[16]。

サリチル酸誘導体

サリチル酸誘導体は β 細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の亢進により血糖降下作用を示します[17]。

モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害します[18]。

参考文献

15）田原保宏　他：臨床と薬物治療, 9, 2, 176-179, 1990

16）猪尾和弘：糖尿病・その素因のある患者への投薬, 68-81, 1994

17）望月恵子：この薬の多剤併用副作用, 医歯薬出版, 第 1 版, 6-11, 1996

18）仲川義人：医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, 第 2 版, 778-779, 1998

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン　　等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	血糖降下作用が減弱される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬　　等	併用する経口剤の作用の発現を遅らせるおそれがある。本剤と併用する場合、本剤を投与する少なくとも1時間前にこれらの薬剤を服用すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

＜解説＞

これら血糖降下作用を減弱する薬剤と併用により、本剤の血糖降下作用が減弱される可能性がありますので、十分にご注意ください。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制します [19]。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されています [20) 21)]。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させます [19]。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性があります [22]。

参考文献

19）橋本俊彦：看護のための最新医学講座, 8 糖尿病と合併症, 中山書店, 第 1 版, 14-22, 2001

20）Weber, G. et al., SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL, 474-475, 1967

21）DIABETES, NUTRITION AND METABOLISM, 2, 1, 75-93, 1989

22）横山直方：日本臨床, 増刊 糖尿病 下巻, 659, 1991

＜解説＞

抗生物質など、その有効性が濃度範囲に依存する薬剤と本剤を併用すると、本剤の胃内容物排出遅延作用 [23] により、併用する経口剤の吸収プロファイルが変化する可能性があります。

健康成人女性 38 例に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg、レボノルゲストレル 150 μg の配合剤）とエキセナチド 10 μg の併用投与において、エキセナチド投与 1 時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態の変化は認められませんでした。一方、エキセナチド投与 30 分後に経口避妊薬を投与すると、胃内容物排出遅延作用による約 3～4 時間の t_{max} の遅延が認められましたが、経口避妊薬の血中濃度の曝露量（AUC）には変化は見られませんでした [24]。

参考文献

23）Blasé, E. et al., J Clin Pharmacol, 45, 5, 570-577, 2005

24）Kothare, P. A. et al., BMC Clin. Pharmacol, 12(8), 2012

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） ときに出血をともなう INR 増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

＜解説＞

本剤とワルファリンとの相互作用試験において、本剤の胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延しました。相互作用試験ではプロトロンビン時間国際標準比（INR）に影響は認めませんでした[25)]が、海外市販後の自発報告において、ワルファリンとの併用により INR の増加が報告され、出血を伴った事例も認められたため（表 2）、本剤と併用する場合には注意が必要です。

表 2:ワルファリンカリウムとの相互作用に関する症例報告（外国症例）

性 年齢	使用理由 （合併症）	投与量	経過等	
女性 60 歳代	インスリン非依存性糖尿病 （肺塞栓症） （血圧異常）	5μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/日 に増量	投与開始	バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて投与開始。 併用薬の中にワルファリンカリウム有（詳細投与情報不明）。
			・22 日目	グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤の投与が中止された。
			・30 日目	(約 1 ヵ月後)10 μg×2/日に増量して投与していた。
			・32 日目	黒色タール便を発現。
			・44 日目	患者来院。低血圧、蒼白、頻脈（約 130～140/分）を発現し、貧血と診断。入院し、輸血 2 単位、パントプラゾールを投与。心房細動を発現。診断テストの結果、INR：6.7、Hb：7.1 g/dl を認めた。低血圧に対しては、輸液、ビタミン K（経口剤）を投与。1.5 単位の輸血後、患者の脈が正常同調律に戻った。
			・45 日目	INR が 3.1 に低下及びヘモグロビン値が 9.3 g/dl に上昇。血便が持続していたため、輸血 2 単位を投与。心房細動を発現。心拍数 137/分、血圧 199/66 mmHg。ジルチアゼム塩酸塩の輸液が投与された。 食道・胃・十二指腸鏡検査、結腸検査の異常所見なし。ジルチアゼム塩酸塩の投与量が徐々に減量され、輸液での投与が中止された。ジルチアゼム塩酸塩が経口薬にて投与継続された。血糖上昇が見られたため、グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤が再開された。
			・47 日目	カリウム値：3.3 直腸検査の前処置によるものと判断された。輸血 4 単位施行後、Hb 及び Hct 値安定。心房細動を発現していた経過を考慮し、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンカリウムの投与が再開された。
			・48 日目	気分不快なし。バイタルサインは安定していたが、心電図では心室性期外収縮及び心房性期外収縮が認められた。INR が 1.1 に低下。Hb：12.9 g/dl、カリウム値：3.4。INR が安定するまでエノキサパリンナトリウムの投与を継続するという治療方針に準じ、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンカリウムの投与が行われた。
			・49 日目	バイエッタ皮下注の投与が中止された。
			・日数不明	患者の状態が安定し、退院。退院時処方薬として、入院時に服用中であったジルチアゼム塩酸塩、カリウムが追加された。
併用薬：ワルファリンカリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、ピオグリタゾン塩酸塩、グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤、ビタミン剤、クロニジン塩酸塩、カルシウム剤、アムロジピンベシル酸塩				

参考文献

25）Soon, D. et al., J Clin Pharmacol, 46, 10, 1179-1187, 2006

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	ロバスタチン（国内未承認）の AUC が 40%、C_{max} が 28%低下し、t_{max} が 4 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

＜解説＞

本剤とロバスタチンとの相互作用試験において、本剤の胃内容物排出遅延作用により、ロバスタチンのAUCが40%、C_{max}が28%低下し、t_{max}が4時間遅延しました[26)]。このことから、HMG-CoA還元酵素阻害剤の効果が減弱する可能性が考えられますので、本剤と併用する場合には注意が必要です。

参考文献

26）Kothare, P.A. et al., Int J Clin Pharmacol Ther, 45, 2, 114-120, 2007

4. 副作用

国内臨床試験（スルホニルウレア剤との併用）において、安全性評価対象 288 例中 224 例（77.8%）に副作用が認められ、主なものは、低血糖症 146 例（50.7%）、悪心 75 例（26.0%）、食欲減退 41 例（14.2%）、腹部不快感 32 例（11.1%）、便秘 31 例（10.8%）、嘔吐 26 例（9.0%）等であった。（承認時）

＜解説＞

承認時までの国内のプラセボを対照とした臨床試験（スルホニルウレア剤との併用/第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤を 1 日 2 回、2.5～10 μg 投与した安全性評価対象 288 例中 224 例（77.8%）に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を表 3 に示します。主な副作用は、低血糖症（146 例：50.7%）、悪心（75 例：26.0%）、食欲減退*（41 例：14.2%）、腹部不快感（32 例：11.1%）、便秘（31 例：10.8%）、嘔吐（26 例：9.0%）等でした。

*食欲減退（23 例）と食欲不振（18 例）の合算（41/288 例：14.2%）

表 3:承認時までの国内臨床試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験)における副作用(臨床検査値異常を含む)の発現頻度

器官分類	基本語	2.5 μg N=37		5 μg N=126		10 μg N=125		合計例数 N=288	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
心臓障害	動悸	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	左脚ブロック	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
耳および迷路障害	耳鳴	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
内分泌障害	甲状腺腫	0	0.0%	0	0.0%	2	1.6%	2	0.7%
眼障害	眼瞼障害	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	霧視	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
胃腸障害	悪心	4	10.8%	25	19.8%	46	36.8%	75	26.0%
	腹部不快感	3	8.1%	13	10.3%	16	12.8%	32	11.1%
	便秘	4	10.8%	13	10.3%	14	11.2%	31	10.8%
	嘔吐	2	5.4%	5	4.0%	19	15.2%	26	9.0%
	下痢	0	0.0%	8	6.3%	8	6.4%	16	5.6%
	腹部膨満	0	0.0%	9	7.1%	6	4.8%	15	5.2%
	消化不良	0	0.0%	2	1.6%	7	5.6%	9	3.1%
	胃炎	0	0.0%	5	4.0%	3	2.4%	8	2.8%
	上腹部痛	0	0.0%	2	1.6%	5	4.0%	7	2.4%
	十二指腸炎	0	0.0%	2	1.6%	2	1.6%	4	1.4%
	逆流性食道炎	0	0.0%	2	1.6%	2	1.6%	4	1.4%
	下腹部痛	1	2.7%	0	0.0%	2	1.6%	3	1.0%
	鼓腸	1	2.7%	0	0.0%	1	0.8%	2	0.7%
	胃潰瘍	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	口唇炎	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	腸憩室	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	十二指腸潰瘍	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	びらん性十二指腸炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	おくび	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	硬便	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	歯肉炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	血便排泄	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
	裂孔ヘルニア	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	口の感覚鈍麻	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	膵炎	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	急性膵炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	歯周炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	流涎過多	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
全身障害および投与局所様態	異常感	0	0.0%	0	0.0%	5	4.0%	5	1.7%
	倦怠感	0	0.0%	1	0.8%	4	3.2%	5	1.7%
	注射部位紅斑	0	0.0%	2	1.6%	3	2.4%	5	1.7%
	注射部位そう痒感	0	0.0%	2	1.6%	2	1.6%	4	1.4%
	冷感	0	0.0%	0	0.0%	3	2.4%	3	1.0%
	胸部不快感	0	0.0%	1	0.8%	2	1.6%	3	1.0%
	無力症	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	異物感	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
	圧迫感	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	口渇	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	注射部位不快感	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	注射部位湿疹	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	穿刺部位疼痛	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	注射部位発疹	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	注入に伴う反応	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%

MedDRA ver. 12.0

(続く)

注) 本剤の承認された用法・用量:通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5 μg を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10 μg、1 日 2 回投与に増量できる。

表 3:承認時までの国内臨床試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験)における副作用(臨床検査値異常を含む)の発現頻度(続き)

器官分類	基本語	2.5 μg N=37		5 μg N=126		10 μg N=125		合計例数 N=288	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
肝胆道系障害	肝機能異常	1	2.7%	0	0.0%	2	1.6%	3	1.0%
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	肺炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
臨床検査	血中ブドウ糖減少	3	8.1%	26	20.6%	36	28.8%	65	22.6%
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	5.4%	1	0.8%	0	0.0%	3	1.0%
	体重減少	0	0.0%	0	0.0%	3	2.4%	3	1.0%
	血中アミラーゼ増加	1	2.7%	0	0.0%	1	0.8%	2	0.7%
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	血中クレアチニン増加	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	血圧低下	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	血圧上昇	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	癌胎児性抗原増加	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
	尿中ケトン体陽性	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	白血球数増加	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
代謝および栄養障害	低血糖症	10	27.0%	60	47.6%	76	60.8%	146	50.7%
	食欲減退	0	0.0%	9	7.1%	14	11.2%	23	8.0%
	食欲不振	0	0.0%	3	2.4%	15	12.0%	18	6.3%
	高尿酸血症	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	筋痙縮	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
神経系障害	頭痛	0	0.0%	1	0.8%	5	4.0%	6	2.1%
	浮動性めまい	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	味覚異常	0	0.0%	0	0.0%	2	1.6%	2	0.7%
	感覚鈍麻	0	0.0%	2	1.6%	0	0.0%	2	0.7%
	味覚減退	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
腎および尿路障害	腎結石症	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	冷汗	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	発疹	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	蕁麻疹	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
血管障害	起立性低血圧	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%

MedDRA ver. 12.0

注）本剤の承認された用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5 μg を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10 μg、1 日 2 回投与に増量できる。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**：スルホニルウレア剤との併用により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。

また、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

＜解説＞

低血糖

スルホニルウレア剤（SU 剤）の併用により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがあります。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、糖質を含む食品を摂取するなどの適切な処置を行ってください。

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（いずれも SU 剤との併用）において、安全性評価対象 288 例中 224 例（77.8%）に副作用が認められ、その主なものとして低血糖症（146 例：50.7%*）が認められました。
*国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 52 週時のデータ。

以下に、国内臨床試験で認められた重症度別及び SU 剤投与量別の低血糖の発現状況をお示しします。（表 4, 5, 6）

＜重症度の分類＞

軽度　：通常一過性で被験者の日常生活を損なわない程度
中等度：被験者の日常生活を完全には損なわないが十分に不快感を与える程度
高度　：被験者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度

表 4：重症度別の低血糖症の発現割合（国内第Ⅱ相試験）

		プラセボ群 (N=40)		エキセナチド群					
				2.5 μg (N=37)		5 μg (N=37)		10 μg*1 (N=37)	
		症例数*2 n (%)	件数*3 n	症例数*2 n (%)	件数*3 n	症例数*2 n (%)	件数*3 n	症例数*2 n (%)	件数*3 n
1 件以上の低血糖症が認められた症例数		4 (10.0)	9	10 (27.0)	24	16 (43.2)	94	20 (54.1)	101
重症度	軽度	4 (10.0)	9	10 (27.0)	24	15 (40.5)	93	20 (54.1)	101
	中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	0 (0.0)	0
	高度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
治験薬との因果関係あり		4 (10.0)	9	10 (27.0)	24	16 (43.2)	94	20 (54.1)	101
低血糖症が認められなかった症例数		36 (90.0)	-	27 (73.0)	-	21 (56.8)	-	17 (45.9)	-

*1　10 μg　：エキセナチド5 μg（1日2回、4週）投与後に、エキセナチド10 μg（1日2回、8週）を投与した群
*2　症例数　：当該有害事象を1回以上発現した症例数
*3　件数　　：当該有害事象の発現件数

表 5:重症度別の低血糖症の発現割合（国内第Ⅲ相試験 24 週時までのデータ）

		プラセボ群 (N=35)		エキセナチド群			
				5 μg (N=72)		10 μg[*1] (N=72)	
		症例数[*2] n (%)	件数[*3] n	症例数[*2] n (%)	件数[*3] n	症例数[*2] n (%)	件数[*3] n
1 件以上の低血糖症が認められた症例数		8 (22.9)	31	37 (51.4)	156	42 (58.3)	225
重症度	軽度	8 (22.9)	31	37 (51.4)	156	41 (56.9)	222
	中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	3
	高度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
治験薬との因果関係あり		8 (22.9)	31	36 (50.0)	153	42 (58.3)	225
低血糖症が認められなかった症例数		27 (77.1)	-	35 (48.6)	-	30 (41.7)	-

*1 10 μg ：エキセナチド5 μg（1日2回、4週）投与後に、エキセナチド10 μg（1日2回、20週）を投与した群
*2 症例数 ：当該有害事象を1回以上発現した症例数
*3 件数 ：当該有害事象の発現件数

表 6:SU 剤の投与量別の低血糖症の発現割合（国内第Ⅲ相試験 24 週時までのデータ）

SU 剤投与量	プラセボ群 (N=35)			エキセナチド群					
				5 μg (N=72)			10 μg[*1] (N=72)		
	例数[*2] N	症例数[*3] n (%)	件数[*4] n	例数[*2] N	症例数[*3] n (%)	件数[*4] n	例数[*2] N	症例数[*3] n (%)	件数[*4] n
全体	35	8 (22.9)	31	72	37 (51.4)	156	72	42 (58.3)	225
低用量	9	2 (22.2)	7	20	11 (55.0)	30	21	8 (38.1)	34
中用量	12	3 (25.0)	7	21	7 (33.3)	36	21	16 (76.2)	91
高用量	14	3 (21.4)	17	31	19 (61.3)	90	30	18 (60.0)	100

*1 10 μg ：エキセナチド5μg（1日2回、4週）投与後に、エキセナチド10 μg（1日2回、20週）を投与した群
*2 例数 ：投与期間内対象例数
*3 症例数 ：当該有害事象を1回以上発現した症例数
*4 件数 ：当該有害事象の発現件数

＜SU 剤用量の定義＞

・低用量 ：グリメピリド ≦2 mg/日、グリクラジド ≦40 mg/日、グリベンクラミド ≦2.5 mg/日
・中用量 ：グリメピリド 2 mg/日＜ ≦4 mg/日、グリクラジド 40 mg/日＜ ≦80 mg/日、
グリベンクラミド 2.5mg/日＜ ≦5 mg/日
・高用量 ：グリメピリド 4 mg/日＜、グリクラジド 80 mg/日＜、グリベンクラミド 5 mg/日＜

国内臨床試験では、重篤な低血糖症は認められませんでしたが、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬で、市販後にSU剤との併用で重篤な低血糖症を発現し、意識消失を来した症例が報告されています[27)]。SU剤による低血糖症のリスクを軽減するため、低血糖症状が認められた場合、SU剤を減量または中止するなど慎重に投与してください。

＜参考：国内臨床試験におけるSU剤の減量方法及び低血糖の発現時期について＞

国内第Ⅱ相試験では、低血糖症状発現時の血糖値が70 mg/dL未満の場合にSU剤の減量または中止を検討すると規定していました。また国内第Ⅲ相試験では、70 mg/dL未満の血糖値または低血糖症状が認められた場合に、SU剤の投与量を50%以下に減量することを検討すると規定していました。

国内第Ⅲ相試験における低血糖の発現割合は、投与開始後の8週間（本剤投与開始後4週間の5 μg投与時及び10 μg増量時）で最も高く、以降は低下しました。（図3）

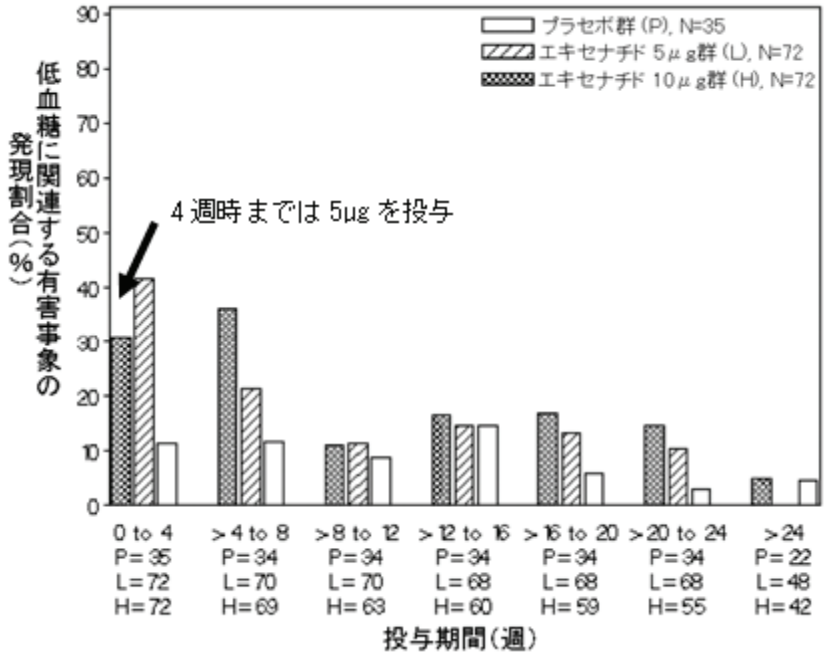

図3：低血糖の発現時期（国内第Ⅲ相試験）

参考文献

27）岩倉敏夫 他：糖尿病, 53, 7, 505-508, 2010

4. 副作用

(1) 重大な副作用

2) **腎不全**：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＜解説＞

腎不全

承認時までの国内臨床試験では、腎不全は認められませんでしたが、代表的な副作用として腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心･嘔吐･下痢等の症状のある患者において、急性腎不全 [28]、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が海外で報告されています。(表 7)

悪心・嘔吐・下痢などの消化器系の副作用及び腎機能変化の徴候・症状について経過観察を行い、このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

表 7: 腎不全に関する症例報告(外国症例※)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
男 20 歳代 BMI:40	2 型糖尿病 (高トリグリセリド血症)	5 μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/日 に増量	投与開始 ・1 ヵ月 ・3 ヵ月 ・5 ヵ月	バイエッタ皮下注 5 μg×2/日にて投与開始(HbA$_{1c}$: 9%)。 バイエッタ皮下注 10 μg×2/日に増量。 良好な経過を辿った(HbA$_{1c}$: 7.2%、クレアチニン : 0.80 mg/dL)。 持続的な悪心、嘔吐(4 日間)、脱水症を経験した。 クレアチニン : 13.5 mg/dL、尿素 : 38.9 mmol/L、K : 5.2 mmol/L、pH7.3、尿中クレアチニン : 150 mg/dL、尿沈渣(赤血球) : 5-12 個/視野、尿酸結晶の大量発現、Na : 140 mmol/L、尿中 Na:84 mmol/L、重炭酸 : 21 mmol/L のように腎機能に関連する検査値に異常が認められた。また、ナトリウム排泄分画(EFNA+) : 4.2%、虚血性急性尿細管壊死(ATN)の徴候が認められた。 バイエッタ皮下注とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の中止により、迅速に軽快した(24 時間以内)。クレアチニン : 10.9 mg/dL、尿素 : 44.6 mmol/L、K : 5.5 mmol/L、尿中クレアチニン:0.4 mg/dL、HbA$_{1c}$: 5.5% その後、クレアチニンは以下のように回復した。 発現から 2 日後　クレアチニン 5.0m g/dL 同 3 日後　クレアチニン 2.6 mg/dL 同 7 日後　クレアチニン 1.5 mg/dL
併用薬 : レパグリニド、メトホルミン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、微粉化フェノフィブラート、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド、アセチルサリチル酸				

参考文献

28) Lopez-Ruiz A. et al., Pharm World Sci, 32, 5, 559-561, 2010

※本剤の本邦での効能・効果は以下の通りです。

2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

3) 急性膵炎（0.7%）：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。

＜解説＞

急性膵炎（0.7%*）

承認時までの国内臨床試験において急性膵炎と膵炎が各 1 例報告されましたが、2 例とも標準的な治療により回復しています。（表 8 及び表 9） 海外においても市販後に本剤で治療された患者で急性膵炎を発現した症例が報告されています。また、非常にまれですが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されています。（表 10）

急性膵炎に特徴的な症状（上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等）に注意し、異常が認められた場合には使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導して下さい。

急性膵炎が発現した場合は投与を中止し、本剤を再投与しないでください。

* 国内症例 2（表 9）で発現した膵炎は、症例経過から急性膵炎に分類できる為、急性膵炎に合算集計した（2/288 例：0.7%）。

表 8:急性膵炎に関する症例報告（国内症例 1）

性 年齢	使用理由 （合併症）	投与量	経過等	
男性 60 歳代 BMI： 23.14	2 型糖尿病 （高尿酸血症） （高コレステロール血症） （高脂血症） （両側副腎偶発腫） （無症候性胆石症）	5μg×2/日	投与開始 ・175 日目 ・176 日目

表 9:膵炎に関する症例報告(国内症例 2)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
男性 30 歳代 BMI: 38.29	2 型糖尿病 (高血圧) (高脂血症) (高尿酸血症) (肝機能異常)	5 μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/日に 増量	投与開始	バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて投与開始、その 28 日後 10 μg×2/日に増量して投与していた。
			・74 日目	自宅にて昼頃より、心窩部にむかつき、腹痛、発熱、嘔吐(3 回)発現。近医受診し点滴施行。ブチルスコポラミン臭化物、レバミピド、ファモチジンを処方され帰宅。バイエッタ皮下注は夕方 1 回のみ投与せず。
			・76 日目	患者来院。心窩部のむかつき、心窩部痛継続。腹部圧痛、筋性防御等の腹膜刺激症状は認めなかった。点滴(電解質輸液、ファモチジン、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、セフトリアキソンナトリウム水和物)、薬剤(レボフロキサシン、カモスタットメシル酸塩、ファモチジン)にて治療。採血実施した結果、CRP：8.8 mg/dL、白血球：11400/mm^3、アミラーゼ：327 IU/L（BP 型アミラーゼ：223 U/L）、リパーゼ：1330 IU/L。これ以外は異常値なし。肝機能値も軽度の上昇のみであった(AST：20 IU/L、ALT：41 IU/L)。Vital 問題なし。バイエッタ皮下注投与中止。絶食と水分補給を指示し、患者帰宅。
			・77 日目	腹痛継続。腹部圧痛、筋性防御等の腹膜刺激症状は認めなかった。他院にて CT(胸部、腹部)施行。総胆管結石あり、総胆管結石による膵炎と診断。他院へ紹介し、治療を依頼。入院はしていない。CT 検査において、胸部 CT では肺野、及び縦隔に異常所見を認めず。腹部 CT では肝-軽度から中等度の脂肪肝あり。軽度の肝腫大あり。占拠性病変を認めず。門脈亢進症のサインなし。胆道-拡張認めず。肝内から肝外胆管にかけては正常サイズで胆嚢の拡張もない。総胆管末端に 12 mm の結石あり。膵-膵のサイズは正常だが膵管の軽度拡張あり。膵周囲の吸収値は正常で浸出液等認めず。脂肪肝、総胆管結石との診断。
			・78 日目	他院での検査結果受領。検査の結果、エコーでは胆嚢結石(-)、膵管の拡張(3 mm)、膵頭部は不詳。白血球：8500/mm^3。同日、患者本人より電話があり、入院はしていないとのこと。
			・80 日目	胃上部痛等軽減、CRP2.2 と低下している。患者は未回復なるも症状はほぼ消失。アミラーゼ:40 U/L、リパーゼ 78 U/L。
			・82 日目	CT 検査異常なし。消化酵素剤を処方。
			・94 日目	腹痛等症状消失を確認し、総胆管結石による急性膵炎は軽快とされた。採血検査実施。結果、アミラーゼ:61 U/L(基準値内)（BP 型アミラーゼ：22 U/L）、リパーゼ:56 U/L(軽度上昇)。
			・106 日目	腹部 CT により総胆管結石が認められた。結石自体が著明に減少しており娩出されたものと考えられた。
			・119 日目	内視鏡的乳頭切開術（EST）施行。結石除去。
			・129 日目	リパーゼ：41U/L(基準値内)であり、膵炎は回復。
併用薬：グリメピリド、メトホルミン塩酸塩、テルミサルタン				

表 10:壊死性膵炎に関する症例報告(外国症例※)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 40 歳代	2 型糖尿病 (高トリグリセリド血症) (インスリン抵抗性) (代謝症候群)	5 μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10 μg×2/日に増量	投与開始 ・約 2 ヵ月後 ・64 日目 ・68 日目 ・72 日目	バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて投与開始、その約 1 ヵ月後 10μg×2/日に増量して投与していた。 夜間、患者が上腹部中央に激しい痛みを自覚。痛みは約 3 時間持続した後に消失したが、その後、嘔気・嘔吐を伴う上腹部痛を発現した。 翌週の月曜日、患者はほとんど意識を失った状態で救急治療室に搬送され、血圧は 70 mm/Hg であった。点滴が投与され、血圧は急速に回復した。 アミラーゼ、リパーゼ、肝酵素値は上昇しており(数値不明)、患者は膵炎と診断され入院し、バイエッタ皮下注の投与が中止された。 入院中、鎮痛のためヒドロモルフォンが PCA 法(患者管理鎮痛法)で投与され、流動食が開始された。患者の白血球は 28,000(単位及び検査日不明)。 腹部エコーにおいては、胆石及びスラッジは認められなかった。CT 検査において、壊死と考えられる血流低下が膵臓に認められた。 患者は入院中であり、病状は安定しているが壊死性膵炎は未回復。
併用薬:　メトホルミン塩酸塩、避妊剤				

※本剤の本邦での効能・効果は以下の通りです。

2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

<参考>

以下に日本における急性膵炎の診断基準・重症度判定基準、並びに急性膵炎治療について示します。

表 11:急性膵炎の診断基準(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年)

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。
ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

表 12:急性膵炎重症度判定基準(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年)

予後因子
1. BE≦-3 mEqまたはショック
2. PaO2≦60 mmHg(room air)または呼吸不全
3. BUN≧40 mg/dL(またはCr≧2.0 mg/dL)
   または乏尿
4. LDH≧基準値上限の2倍
5. 血小板≦10万/mm³
6. 総Ca値≦7.5 mg/dL
7. CRP≧15 mg/dL
8. SIRS診断基準における陽性項目数≧3
9. 年齢≧70歳

臨床徴候は以下の基準とする
ショック :収縮期血圧が80 mmHg以下
呼吸不全 :人工呼吸を必要とするもの
乏尿 :輸液後も一日尿量が400 mL以下であるもの

SIRS診断基準項目:
(1) 体温＞38℃あるいは＜36℃
(2) 脈拍＞90回/分
(3) 呼吸数＞20回/分あるいはPaCO2＜32 torr
(4) 白血球数＞12,000/mm³か＜4,000 mm³ または
   10%幼若球出現

造影CTによるCT Grade分類
1.炎症の膵外進展度

前腎傍腔	0点
結腸間膜根部	1点
腎下極以遠	2点

2.膵の造影不良域
膵を便宜的に3つの区域(膵頭部、膵体部、膵尾部)に分け、判定する。

各区域に限局している場合、または膵の周辺のみの場合	0点
2つの区域にかかる場合	1点
2つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合	2点

1、2のスコア合計　1点以上 : Grade 1
2点 : Grade 2
3点以上 : Grade 3

判定:原則として発症後48時間以内に判定する。
予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。
また、造影CT Grade2以上を、予後因子スコアにかかわらず重症とする。

表 13:急性膵炎治療(急性膵炎ガイドライン 2010 改訂出版委員会 2009)

全身管理と膵の安静	絶食、輸液（中心静脈栄養を含む）または経鼻胃管、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、酢酸オクテレオチド、抗コリン薬等
疼痛対策	鎮痛剤
感染対策	抗生物質、選択的消化管除菌
蛋白分解酵素の抑制	蛋白分解酵素阻害薬
胆石性急性膵炎緊急治療	胆管炎、胆道通過障害がある場合、緊急 ERCP/ES による総胆管結石の除去や、総胆管ドレナージ
胆石性急性膵炎待機的治療	胆石性膵炎例沈静化後の同一入院期間内あるいは退院後症状軽快後速やかに胆嚢摘出術、腹腔鏡下胆嚢摘出術
壊死性膵炎	Fine needle aspiration による感染性壊死性膵炎の確定診断の後、膵壊死部摘除術
膵膿瘍	経皮的ドレナージ、外科的ドレナージ
膵仮性膿胞	経皮的ドレナージ、内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ

4. 副作用

(1) 重大な副作用

4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**：アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **腸閉塞**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜解説＞

アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

CCDS(Company Core Data Sheet：企業中核データシート)及び外国における市販後の副作用発現状況に基づき設定しました。

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等を伴うアナフィラキシー反応や血管浮腫があらわれた場合は、本剤を中止し適切な処置を行ってください。

なお、承認時までの国内臨床試験において認められた副作用のうち、アナフィラキシー反応及び血管浮腫はありませんでした。

＜解説＞

ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されています。

4. 副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	傾眠
消化器	悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢	消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎	鼓腸、おくび	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			血中クレアチニン増加	
代謝異常	血糖値低下	体重減少		脱水
皮膚			発疹、蕁麻疹	多汗症、全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹、脱毛症
注射部位		注射部位紅斑、注射部位そう痒感	注射部位不快感、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位湿疹	その他の注射部位反応
その他		倦怠感、冷感、胸部不快感、CK(CPK)上昇	脱力感	神経過敏・緊張

＜解説＞

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の成績及び CCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート)を参考に設定しました。なお、CCDS に記載されている事象で、国内臨床試験で発現のなかったものについては、頻度不明として記載しました。

以下に、本剤でよくみられる副作用の悪心及び嘔吐について解説します。

悪心

国内第Ⅰ相試験の結果、悪心は本剤の血中薬物濃度ピークに近い投薬後約 30 分～3 時間に発現し、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果、悪心の発現割合は用量依存的でした。

悪心の発現割合は、国内第Ⅱ相試験の 5 μg 群では 8.1%、10 μg 群では 35.1%で、国内第Ⅲ相試験の 5 μg 群では 25.0%、10 μg 群では 36.1%であり、発現割合は用量依存的でした。なお、悪心の重症度は大部分が軽度なものでした。(表 14)　また、国内第Ⅲ相試験の 10 μg 群では、悪心の発現割合は 5 μg を投与した最初の 4 週間が最も高く、10 μg に増量後の発現割合は低下しました。（図 4）

表 14:重症度別の悪心の発現割合（国内第Ⅲ相試験　24 週時までのデータ）

		プラセボ群 (N=35)		エキセナチド群			
				5μg (N=72)		10μg[*1] (N=72)	
		症例数[*2] n (%)	件数[*3] n	症例数[*2] n (%)	件数[*3] n	症例数[*2] n (%)	件数[*3] n
1 件以上の悪心が認められた症例数		3 (8.6)	6	18 (25.0)	19	26 (36.1)	34
重症度	軽度	2 (5.7)	5	17 (23.6)	18	20 (27.8)	27
	中等度	1 (2.9)	1	1 (1.4)	1	5 (6.9)	6
	高度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
治験薬との因果関係あり		3 (8.6)	4	17 (23.6)	18	24 (33.3)	29
悪心が認められなかった症例数		32 (91.4)	-	54 (75.0)	-	46 (63.9)	-

*1　10 μg　：エキセナチド5 μg（1日2回、4週）投与後に、エキセナチド10 μg（1日2回、20週）を投与した群
*2　症例数：当該有害事象を1回以上発現した症例数
*3　件数　：当該有害事象の発現件数

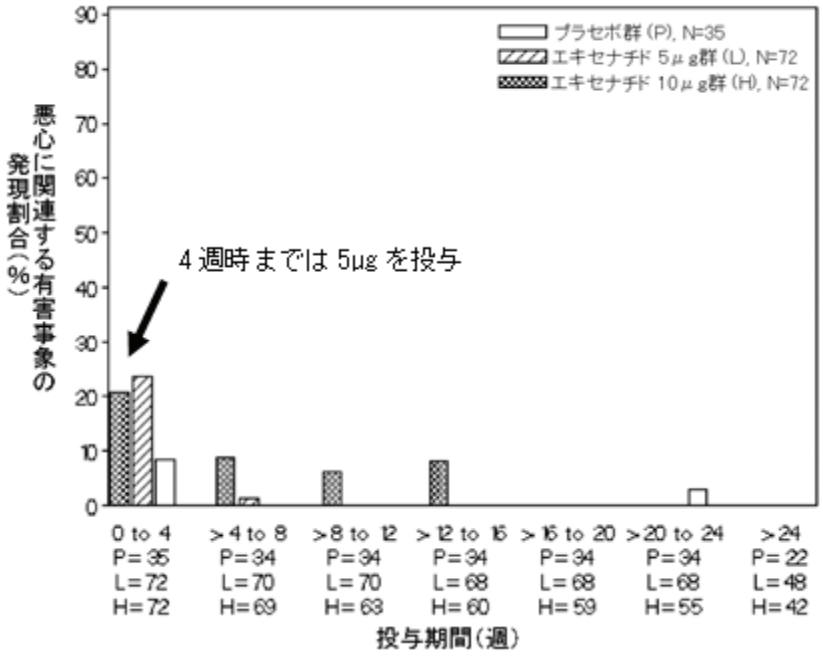

図 4：悪心の発現時期（国内第Ⅲ相試験）（Full Analysis Set）

嘔吐

国内第Ⅱ相試験における嘔吐の発現割合は、5 μg 群では 13.5%、10 μg 群では 8.1%でした。また、国内第Ⅲ相試験における嘔吐の発現割合は、5 μg 群では 4.2%、10 μg 群では 16.7%であり、発現割合は用量依存的でした。治験薬との因果関係ありとされた嘔吐は本剤投与群にのみに認められ、重症度は概して軽度でした。（表 15）　また、嘔吐は投与開始後 8 週間には一定の割合で認められるものの、投与継続でその発現割合は低下しました。（図 5）

表 15:重症度別の嘔吐の発現割合(国内第Ⅲ相試験 24 週時までのデータ)

		プラセボ群 (N=35)		エキセナチド群			
				5μg (N=72)		10μg[*1] (N=72)	
		症例数[*2] n (%)	件数[*3] n	症例数[*2] n (%)	件数[*3] n	症例数[*2] n (%)	件数[*3] n
1 件以上の嘔吐が認められた症例数		1 (2.9)	1	3 (4.2)	4	12 (16.7)	23
重症度	軽度	1 (2.9)	1	2 (2.8)	3	9 (12.5)	19
	中等度	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1	3 (4.2)	4
	高度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
治験薬との因果関係あり		0 (0.0)	0	3 (4.2)	4	10 (13.9)	14
嘔吐が認められなかった症例数		34 (97.1)	-	69 (95.8)	-	60 (83.3)	-

*1 10 μg :エキセナチド5 μg(1日2回、4週)投与後に、エキセナチド10 μg(1日2回、20週)を投与した群
*2 症例数:当該有害事象を1回以上発現した症例数
*3 件数 :当該有害事象の発現件数

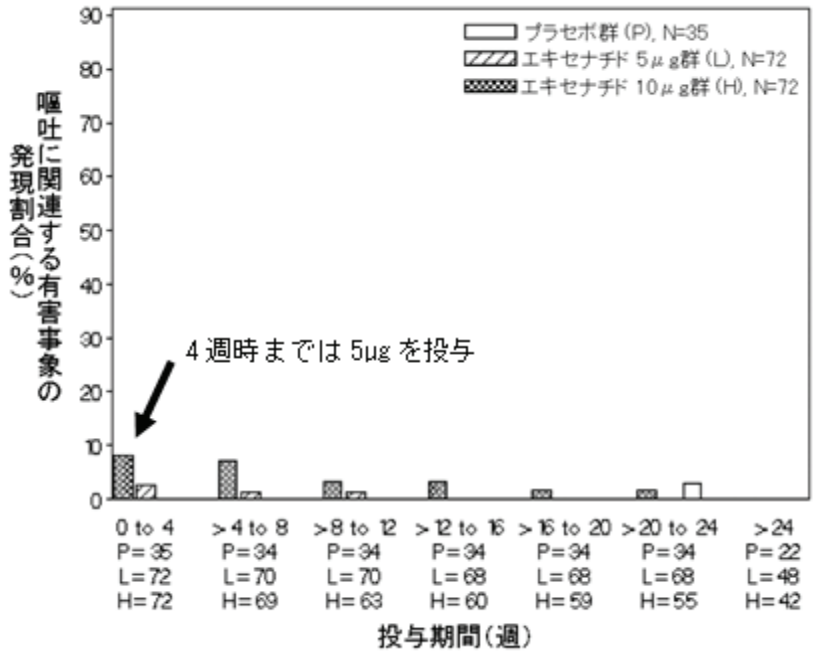

図 5:嘔吐の発現時期(国内第Ⅲ相試験)(Full Analysis Set)

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギに 22 μg/kg/日（ヒトに 1 回 10 μg を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 229 倍）以上又は妊娠マウスに 68 μg/kg/日（ヒトに 1 回 10 μg を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 25 倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。］

＜解説＞

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定しました。

外国における 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、高齢者（15 例、75～85 歳、CL_{CR}=30～80 mL/min）に本剤 5 又は 10 μg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、非高齢者（15 例、45～65 歳、CL_{CR}≥50 mL/min）に比べそれぞれ 12%及び 41%増加しましたが、統計学的に有意な差は認められませんでした [29)]。しかし、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要です。

参考文献

29）Linnebjerg H, et al., Int J Clin Pharmacol Ther, 49, 2, 99-108, 2011

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず､妊婦に対する安全性は確立していないことから設定しました。

動物実験において、本剤の大量投与により、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されています。

このことから､妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられます。

	分類
FDA：Pregnancy Category	C（2012 年 1 月）
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	C（2012 年 11 月）

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations.

These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：外国臨床試験において 1 回 100 μg（最大推奨用量の 10 倍）が投与された 2 型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。

処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

＜解説＞

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず､授乳婦における安全性は確立していないことから設定しました。

動物実験において、本剤は大量投与により授乳マウスの乳汁中に移行することが報告されています。

このことから、授乳婦に本剤を投与する場合には、授乳を中止して下さい。

＜解説＞

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定しました。

＜解説＞

外国臨床試験において 1 回 100 μg（最大推奨用量の 10 倍）が投与された 2 型糖尿病患者 3 例が報告されています[30)]。この過量投与により、重度の悪心・嘔吐及び急激な血糖値の低下が認められました。

これら 3 例中 1 例は、重症低血糖症（最も低かった血糖値は 36 mg/dL）によりグルコースを静脈投与し、他の 2 例は、予防的にグルコースを静脈投与しました（最も低かった血糖値は、本剤投与後約 1 時間でそれぞれ 68 mg/dL 及び 88 mg/dL でした）。

悪心、嘔吐などの過量投与に伴う副作用の重症度は、血漿中エキセナチド濃度と関連がありました。血漿中エキセナチド濃度が最も高いとき、副作用は最も強く、血漿中エキセナチド濃度が低下するにしたがって副作用の重症度も弱まりました。嘔吐は投与後約 10～12 時間で消失し、被験者は投与後 9～13 時間以内には流動食又はクラッカーを摂取することが可能でした。本剤の過量投与と関連がある他の症状（1 回以上本剤を過量投与した被験者に認められた症状）は、悪寒、洞性頻脈、血圧上昇、不随意の筋痙縮でした。過量投与した 3 例は合併症もなく回復し、試験を中止しました。

過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行ってください。

参考文献

30）Calara, F. et al., Clin Ther, 27, 2, 210-215, 2005

9. 適用上の注意

(1) 投与時

1) 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないこと。
2) 本剤のカートリッジに他剤を補充したり、他剤と混合してはならない。
3) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
4) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。]
5) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

(3) 投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

(4) 保存時

1）使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
2）使用中は 25℃以下で保存すること。冷蔵庫に保存する際は凍結しないように注意すること。
3) 凍結した場合は使用しないこと。
4）使用開始後 30 日以内に使用すること。

＜解説＞

(1) 投与時

1) 本剤は無色透明な液です。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないでください。
2) カートリッジに他剤を補充したり他剤と混合したりすると患者に必要な作用発現時間や作用持続時間が得られず、低血糖や高血糖などが発生する可能性があります。
3) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を熟読し、記載されている手順及び注意を守ってください。
4) 本剤を使用する際には、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いてください。なお、本剤は A 型専用注射針と適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っています。
5) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置を行ってください。
6) カートリッジ内への血液等の混入、あるいは注入器本体への血液付着等により、感染症伝播のおそれがあるので、必ず個々の患者で処方をし、1 本を複数の患者に使用しないでください。

(2) 投与部位

皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い部位である腹部、大腿部又は上腕部が適切です。注射部位を決めた上で、注射場所を毎回変更して行うようにしてください。

＜参考：投与部位による薬物動態の差（外国人）[30)]＞

2 型糖尿病患者 25 例に 3 つの異なる投与部位（腹部、上腕部、大腿部）に本剤 10 μg 単回皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティ（AUC 比［95%信頼区間］）は、腹部で 1.21［0.96, 1.53］、上腕部で 1.13［0.89, 1.43］及び大腿部で 1.18［0.93, 1.49］であった。なお、静脈内投与時の AUC の個体間変動が大きく、一部の被験者で AUC が低値を示したことから絶対的バイオアベイラビリティが 1 を超える値となった。エキセナチドの薬物動態は投与部位による影響を受けないことが示された。

参考文献

30）Calara, F. et al., Clin Ther, 27, 2, 210-215, 2005

(3) 投与経路

必ず皮下投与で行ってください。本剤の静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していません。

(4) 保存時

1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存してください。
2) 安定性試験の結果より、使用開始後 25℃で保存した場合、本剤は 30 日まで安定であることを確認しています。
3) 凍結した場合は使用しないでください。
4) 使用開始後 30 日以内に使用してください。

10. その他の注意

2 年間のがん原性試験で、250 μg/kg/日（ヒトに 1 回 10 μg を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 143 倍）の投与により甲状腺 C 細胞腺腫の発生率の増加が雌ラットで認められたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺 C 細胞腺腫の増加はなかった。また、甲状腺 C 細胞癌の発生は認めなかった。

＜解説＞

マウス及びラットのがん原性試験では、18、70、250 μg/kg/日（マウスでヒト曝露量の 14、31、105 倍、ラットで 5～6、25～27、142～143 倍に相当する用量）の本剤を 2 年間にわたり 1 日 1 回皮下投与したところ、250 μg/kg/日群の雌ラットで甲状腺 C 細胞腺腫の発生率の増加が認められましたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺 C 細胞腺腫の増加は認められませんでした。また、250 μg/kg/日群の雌ラットでは甲状腺 C 細胞癌の発生は認められませんでした。